

**(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)**

**(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle**  
Bureau international



**(43) Date de la publication internationale**  
**7 juin 2001 (07.06.2001)**

**PCT**

**(10) Numéro de publication internationale**  
**WO 01/40218 A1**

**(51) Classification internationale des brevets<sup>2</sup>:**  
**C07D 403/12, 251/18, 251/52,  
251/54, A61K 31/53, 31/506, A61P 35/00**

**(74) Mandataire:** LE PENNEC, Magali; Aventis Pharma S.A., Direction Brevets, 20, avenue Raymond Aron, F-92165 Antony Cedex (FR).

**(21) Numéro de la demande internationale:**  
**PCT/FR00/03310**

**(81) États désignés (national):** AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

**(22) Date de dépôt international:**  
**27 novembre 2000 (27.11.2000)**

**(84) États désignés (régional):** brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**(25) Langue de dépôt:** français

**Publiée:**

**(26) Langue de publication:** français

- *Avec rapport de recherche internationale.*
- *Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues.*

**(30) Données relatives à la priorité:**  
99/15031 29 novembre 1999 (29.11.1999) FR  
00/10561 11 août 2000 (11.08.2000) FR

*En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.*

**(71) Déposant:** AVENTIS PHARMA S.A. [FR/FR]; 20, avenue Raymond Aron, F-92160 Antony (FR).

**(72) Inventeurs:** MAILLIET, Patrick; 87, rue Dalayrac, F-94120 Fontenay sous Bois (FR). RIOU, Jean-François; 8, avenue du Général Leclerc, F-75014 Paris (FR). MERGNY, Jean-Louis; 25, rue Delescluze, F-94800 Villejuif (FR). LAOUI, Abdelazize; 80, rue de Coulmiers, F-94130 Nogent sur Marne (FR). LAVELLE, François; 190, avenue Daumesnil, F-75012 Paris (FR). PETIT-GENET, Odile; 31, rue du Moulin Vert, F-75014 Paris (FR).



**WO 01/40218 A1**

**(54) Title:** ARYLAMINE DERIVATIVES AND THEIR USE AS ANTI-TELOMERASE AGENT

**(54) Titre:** DÉRIVES ARYLAMINES ET LEUR APPLICATION COMME AGENT ANTITELOMERASE

**(57) Abstract:** The invention concerns cancer therapy and novel anti-cancer agents having a very particular mechanism. The invention also concerns novel chemical compounds and their therapeutic use in humans.

**(57) Abrégé:** La présente invention est relative à la thérapie du cancer et concerne de nouveaux agents anticancéreux ayant un mécanisme d'action bien particulier. Elle concerne aussi de nouveaux composés chimiques ainsi que leur application thérapeutique chez l'homme.

bis(7-chloro-1-méthyl-4-quinoléinio)pentane-1,5-diamine, sous forme de cristaux beiges dont la caractéristique est la suivante :

- point de fusion = 277-78°C.

#### Exemple 15

5       Préparation du trichlorhydrate pentahydrate de bis-2,4-[(4'-amino-6'-quinaldinyl)amino]pyrimidine

Dans un tricol de 250 cm<sup>3</sup>, on porte à reflux 1,73 g (10 mmoles) de 4,6-diamino-1-méthyl-quinoléine, qui peut être obtenue selon J. Chem. Soc., 1953, 50, et 0,74 g de 2,4-dichloropyrimidine dans 75 cm<sup>3</sup> d'éthanol et 5 cm<sup>3</sup> d'eau pendant 5 heures. Le milieu réactionnel est concentré de moitié, puis laissé à cristalliser à la glacière pendant une nuit. Le précipité formé est essoré, lavé à l'éthanol puis à l'oxyde de diéthyle et séché sous vide. Le précipité obtenu est agité 6 heures dans 10 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique-0,2 N, puis essoré, lavé à l'eau et séché sous vide à 80°C. On obtient ainsi 0,98 g (46,5 %) de trichlorhydrate pentahydrate de bis-2,4-[(4'-amino-6'-quinaldinyl)amino]pyrimidine, sous forme d'un solide jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :

- point de fusion = 310-20°C
- analyse élémentaire : % C = 47,37 (calc = 47,46) ; % H = 5,51 (calc = 5,67) ; % N = 18,41 (calc = 18,45) ; % Cl = 15,84 (calc = 15,76)

#### Exemple 16

Préparation du trichlorhydrate dihydrate de 1,5-(4'-amino-6'-quinaldinyl)biguanide

Dans un tricol de 25 cm<sup>3</sup>, on ajoute 5 cm<sup>3</sup> d'eau, 3 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 5N, 1,3 g (7,5 mmoles) de 4,6-diamino-quinaldine, qui peut être obtenue selon J. Chem. Soc., 1953, 50, et 0,34 g (3,75 mmoles) de dicyanamide de sodium et on porte à 50-55°C pendant une nuit. Après refroidissement, le précipité formé est essoré, lavé à l'eau glacée et séché sous vide à 70°C. On obtient ainsi 0,47 g (22,5 %) de trichlorhydrate dihydrate de 1,5-(4'-amino-6'-quinaldinyl)biguanide, sous forme de cristaux jaunes dont les caractéristiques sont les suivantes :